

t s1/5/1

1/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009390380 **Image available**

WPI Acc No: 1993-083859/199310

XRAM Acc No: C93-037225

New benzofuran carboxylic acid piperazine hydrochloride prepn. - by boiling methyl-benzofuran carboxylic acid with thionyl chloride, rem excess thionyl chloride and reacting with benzyl-piperazine

Patent Assignee: A MED PHARMACOLOGY RES INST (AMPH-R)

Inventor: KOZLOVSKAYA M M; VALDMAN A V; ZAGOREVSKII V A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
SU 1074094	A1	19920423	SU 3479824	A	19820730	199310 B

Priority Applications (No Type Date): SU 3479824 A 19820730

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
SU 1074094	A1	5	C07D-405/12	

Abstract (Basic): SU 1074094 A

In tests on white mice psychoactivating effect was twice as h that of the reference antidepressant (Imipramine). The cpd. also a more marked antidepressant effect in eliminating reserpine-indu behavioural depression in cats, reestablishing motivation without causing aggression. LD50 was 410-450 mg/kg. The cpd., namely 3-methylbenzofuran- 2-carboxylic acid 4-benzylpiperazine hydrochl is synthesised by boiling 3-methylbenzofuran- 2-carboxylic acid w thionyl chloride. After separating off the excess thionyl chlorid resultant acid chloride is reacted with N-benzylpiperazine to yie new prod., whose structure is (I).

USE/ADVANTAGE - Possible use as antidepressant with greater acitivity than Imipramine. Bul.15/23.4.92

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; BENZOFURAN; CARBOXYLIC; ACID; PIPERAZIDE; HYDROCHL PREPARATION; BOILING; METHYL; BENZOFURAN; CARBOXYLIC; ACID; THIONYL CHLORIDE; REMOVE; EXCESS; THIONYL; CHLORIDE; REACT; BENZYL; PIPERAZ Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-405/12

International Patent Class (Additional): A61K-031/34

File Segment: CPI

?



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (D) 1074094 A1

(51) 5 С 07 D 405/12, A 61 K 31/34

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТУ СССР

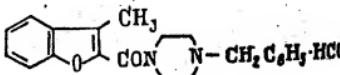
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

ВСЕСОЮЗНАЯ
ЛАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

- (21) 3479824/04
- (22) 30.07.82
- (46) 23.04.92. Бюл. № 15
- (71) Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР
- (72) А.В. Вальдман, М.М. Ковалевская, В.А. Загоревский, Д.А. Зыков, З.Л. Кирсанова, Н.А. Авдулов, В.В. Кущарев, Л.Ю. Русаков, Н.И. Васетченкова, Т.А. Воронина и В.О. Никурадзе
- (53) 547-722-03 (088.8)
- (56) Мишковский И.Л., Полежаева А.И. Андреева Н.И. Химико-фармацевтический журнал, 1979, № 6, с. 19-25.

(54) ГИДРОХЛОРИД 4-БЕНЗИЛПИПЕРАЗИДА 3-МЕТИЛБЕНЗОФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты формулы



обладающий психотропной активностью.

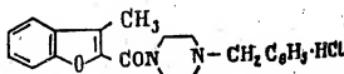
Изобретение относится к новому химическому соединению - гидрохлориду 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, обладающему психотропной активностью.

Указанные свойства предполагает возможность применения этого соединения в медицине.

Известен 4-бензилпиперазид бензофуран-2-карбоновой кислоты (бефуралин), обладающий антидепрессивной активностью.

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Эта цель достигается новой химической структурой формулы I.



Соединение формулы I получают действием на 3-метилбензофуран-2-карбоновую кислоту хлористым тионилом с последующим удалением избытка хлористого тионила и взаимодействием полученного хлорангидрида 3-метил-бензофуран-2-карбоновой кислоты с N-бензилпиперазином.

Пример. Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты.

Кипятят 3,52 г (0,02 моль) 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты в 15 мл тионилхлорида в течение 1 ч. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме, под конец три раза с добавлением абсолютного бензола. Остаток растворяют в 50 мл абсолютного бензола, к полученному раствору при перемешивании и охлаждении (температура бани от 0 до 2°C) прибавляют по каплям в течение 3-5 мин 3,52 г (0,02 моль) N-бензилпиперазина в 10 мл абсолютного бензола и смесь оставляют при комнатной температуре на ~16 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным бензолом, получают 6,89 г (93,1%) гидрохлорид 4-бензилпиперазина 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, т.пл. 230-231°C (раал., абсолютный спирт).

Найдено, %: С 68,11; Н 6,25;

Н 7,76; Cl 9,40.

$C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

Вычислено, %: С 68,00; Н 6,26;

Н 7,56; Cl 9,56.

R = 0,75 (ТХ на пластинках DC-Alufolien Alz0₃, 150 F 254 neutral, тип "T", метанол).

Фармакологические исследования проводились в опытах на беспородных кошках (самцы, весом 2,5-3,5 кг), белых мышах (18-20 г) и белых крысах (самцы, 200-250 г). Исследуемое вещество вводили энтерально однократно за 60 мин до начала опыта и повторно два раза в сутки в течение 4-15 сут.

Исследования показали, что гидрохлорид 4-бензилпиперазида 4-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты обладает отчетливые психотропные действия.

При изучении действия вещества по методу Персолта, используемому для выявления психоактивирующего эффекта, показано, что время иммобилизации (отказ от деятельности) мышей, помещенных в цилиндр с водой, сокращается на фоне оптимальных доз вещества в 4-5 раз (табл.1). По данному тесту активирующее действие вещества в два раза превышает эффект имипрамина (эталонный антидепрессант) проявляется в дозах, в 10 раз меньших по сравнению с бефуралином (антидепрессант, аналог по химическому строению) и в значительно большем

диазазоне доз (2,5-25 мг/кг) по сравнению с имипрамином и бефуралином. При хроническом введении (20 сут, по 5 мг/кг два раза в день) психодепрессирующее действие вещества, выявляемое по тесту Персолта, сохранялось. Время иммобилизации сократилось на 62%, что превосходило эффект бефуралина (сокращение времени иммобилизации на 45%).

На модели депрессии поведения избегания электроболевого раздражения по тесту Айсмана вещество показало высокую антидепрессивную активность при хроническом введении (10 сут, по 5 мг/кг два раза в день). Латентция реакции избегания сократилась в 1,5 раза, что несколько превышало эффект бефуралина (сокращение латентного периода в 1,6 раза).

На модели депрессии эмоционального поведенческой активности у кошек, вызванной введением резерпина 0,1 мг/кг подкожно (оценка психофизиологических составляющих эмоционального поведения производилась по комплексному методу с учетом зоосоциальных отношений в группе животных, использовалась унифицированная форма учета проявлений эмоционального поведения по пятибалльной системе)

показана высокая активность вещества как антидепрессанта. Введение вещества в дозах 5-10 мг/кг в течение 2 сут (2 раза в день) полностью устраняло глубокую депрессию эмоционального поведения. Установливалась мотивационная деятельность, реакции, связанные с достижением "цели" (пиши, мыши, выхода и пр.). В меньшей степени устраивалось психомоторное торможение.

Введение вещества кошкам (5 и 15 мг/кг) по резерпина (за 1,5-2 ч) предупреждает развитие депрессии эмоционального поведения.

В отличие от трициклических антидепрессантов (дезметилиимипрамин, хлортимипрамин) вещество, оказывая антидепрессивное действие, не вызывает агрессивности, не усиливает конфликтность взаимодействия животных в группе. Соотношение страха и напряженности ослабляется (в дозах 5-15 мг/кг).

В опытах на мышах установлено, что соединение Формулы I в дозе 25 мг/кг незначительно ослабляет

действие тетрабеназина (по тесту гипотермии) и незначительно ослабляет действие галоперидола (по антикаталептогенному эффекту) (табл.1). Даные свидетельствуют об умеренном центральном влиянии вещества на дофамин и серотонинергические системы, измененные введением тест-веществ.

Представленные данные свидетельствуют о высокой эмоцио- и психотропной активности соединения формулы I. Важно, что психоактивирующее действие проявляется при введении данного соединения животным, находящимся в состоянии угнетения и депрессии (модулируемое психопатологическое состояние).

Поведение нормальных (интактных) животных мало изменяется на фоне тех же доз нового вещества, что свидетельствует об отсутствии выраженных побочных психотропных эффектов. LD₅₀ составляет 410-450 мг/кг. Как видно из данных табл.2, поведение нормальных животных в "открытом поле" на фоне соединения формулы I меняется незначительно, тогда как на фоне эталонного (бифуралин) угнетается. В дозах 25 и 50 мг/кг заявляемое вещество проявляет некоторое активирующее действие (увеличение числа актов груминга, вертикальной активности), тогда как бифуралин проявляет общеседативное действие.

Выявление нейрохимической направленности действия соединения формулы I было выполнено с использованием метода фармакологического анализа. Изучалось влияние вещества на накопление нейромедиаторов (норадреналина, допамина, серотонина) грубой синаптосомальной фракции мозга крыс и связывание вещества с модельными фосфолипидными мембранными (табл.3 и табл.4).

Для определения мембронотропности соединения оценивали его сродство к модельным фосфолипидным бислойным мембранным. Оценку осуществляли по изменению флуоресцентного зонда 1,8-АНО через 5 мин после добавления вещества на спектрофотофлуориметре с возбуждением флуоресценции при 360 нм и регистрации при 460 нм. Показано, что соединение формулы I

связывается с модельными фосфолипидными мембранными ($K_c = 0,61 \text{ мкМ}^{-1}$; $K_{c,N_{2g}} = 18,2 \text{ мкМ}^{-1}$; $\Delta F/\Delta C = 0,25 \text{ мкМ}^{-1}$). Суммарное сродство к этим мембранам по сравнению с бифуралином и имипрамином больше (табл.3).

При изучении влияния вещества по синаптосомальному транспорту нейромедиаторов мозга крыс установлено, что заявляемое вещество в используемых концентрациях в большей степени уменьшает накопление допамина, чем норадреналина и более всего серотонина. По влиянию на захват норадреналина и серотонина по активности близок к имипрамину, а по влиянию на захват допамина превосходит его в 1,5 раза. Бифуралин, незначительно снижает накопление только норадреналина в данной концентрации. На серотонин и допамин практически не влияет в концентрации 50 мкМ.

В сравнении с известным и широко применяемым в психиатрии препаратом имипрамином (имизазин) соединение формулы I обладает более выраженным антидепрессивным действием на модели депрессии эмоционального поведения у кошек, вызванной введением резерпина. Восстанавливая мотивационную целенаправленную деятельность препарата не повышает агрессивности, не расширяет спектр проявленный отрицательных эмоций, что может наблюдаться при введении трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминооксидазы. С увеличением дозы вещество оказывает легкое седативное и анксиолитическое, транквилизирующее действие, что расширяет сферу показаний для его применения (при эмоциональном напряжении, страхе). Вещество оказывает меньший эффект на ориентировочно-исследовательское поведение по сравнению с бифуралином, имеет менее выраженные проявления неврологического дефицита, малую токсичность. Терапевтическая широта значительно поражена по сравнению с имипрамином и бифуралином. Подобно имипрамину, вещество ингибирует захват допамина и мало влияет на захват норадреналина в отличие от имипрамина. Захват серотонина изменяется также в меньшей степени,

Таблица 1

Показатель	Соединение формулы I		Бефуралин	
	доза, мг/кг	эффект	доза, мг/кг	эффект
Психостимулирующее действие по методу Персопта	2,5 5,0 25	37±19 39±8 55±10	2,5 50 100	125±16 127±12 93±5
Антагонизм с тетрабензанином (40 мг/кг) по гипотермическому эффекту (регистрация через 4 ч)	10 25 50	31,0±1,3 35,1±1,3 34,0±1,0	10 10 50	36,6±0,7 35,7±1,3 36,4±0,7
Контроль (физиологический раствор)				
		33,1±1,0		33,1±1,0
Антагонизм с галоперидолом по антикаталептогенному эффекту (регистрация через 60 мин), % (за 100% принятая длительность каталепсии 60 с)	10 25 40	44±9 38±2 104±17	10 25 50	27±6 22±5 35±0,7

Таблица 2

Испытуемое соединение	Доза мг/кг	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Количество обследованных отверстий	Груминг
Контроль		100±27	100±29	100±26	100±31
Бефуралин	10 25 50	220±59 97±26 138±37	80±28 54±15 150±43	178±46 61±16 76±20	96±30 33±10 -
Соединение формулы I	10 25 50	60±16 98±26 84±23	150±43 101±43 192±56	55±14 144±37 65±17	280±87 169±52 300±93

Примечание. За 100% принимали 80,2±22 пересеченных квадратов, 5,2±1,5 стоек, 12,8±3,3 обследуемых отверстий и 0,6±0,2 актов груминга за 3 мин.

Таблица 3

Испытуемое соединение	Концентрация (мкМ)	Захват, % от контроля		
		норадреналин	дофамин	серотонин
Контроль	-	100±0	100±9	100±9
Соединение фармакулы I	50	60±7	43±5	37±4
Иминпрамин	50	57±6	69±7	31±2

Таблица 4

Испытуемое соединение	Константа связывания Kс, мкМ ⁻¹	Kс · N _{цв} [*] мкМ ⁻¹	Изменение Флуоресценции ΔF/ΔC ₁ мкМ	
			Соединение фармакулы I	Иминпрамин
	0,61	18,2	0,25	
	0,137	9,1		0,5

* N_{цв} - удельное число центров связывания.

Составитель Т. Ульбина
Редактор Т. Шарганова Техред М.Моргентал Корректор И. Эрдейи
Заказ 2310 Тираж Подписьное
РЧИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГНКТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ухгород, ул. Гагарина, 101